(Aus dem physiologischen Institut der Universität Rostock.)

Giebt es ein Pseudopepsin?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

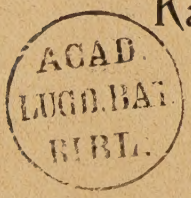
der

medicinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Karl Blümel
approb. Arzt
aus Rostock.



Rostock
Carl Hinstorffs Buchdruckerei.
1904.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät.

Referent: Herr Privatdocent Dr. Johannes Müller.

Herrn Privatdocent

Dr. Johannes Müller

in Rostock

in Dankbarkeit gewidmet.

Die Ansicht über den Ort der Absonderung und die Art eines eiweissverdauenden Fermentes der Magenschleimhaut war bis 1901 die, dass im Fundus und Pylorus ein identisches, Pepsin genanntes, proteolytisches Ferment sezerniert würde, welches seine Wirkung nur bei Anwesenheit von Säuren entfaltete.[1] [2] [3] [4] Allerdings waren die aus gleichen Schleimhautmengen von Fundus und Pylorus gewonnenen Extrakte in der Intensität ihrer verdauenden Wirkung insofern verschieden, als das Fundussekret eine bedeutend stärkere fermentative Kraft besass, als das des Pylorus.

Abweichend von dieser bis dahin allgemein gültigen Auffassung kam Glaessner[5] 1901 zu der Ansicht, dass das Pepsin sich nur im Fundus finde, dass dagegen das Ferment des Pylorus — ein von ihm

1) Ebstein u. Grützner: „Über den Ort der Pepsinbildung im Magen." (Archiv für die ges. Physiologie Band 6, S. 1.)

2) Ebstein u. Grützner: „Über Pepsinbildung im Magen u. Kritisches u. Experimentelles über die Pylorusdrüsen." (Ebenda, Band 8, S. 122 u. 617.)

3) Heidenhain: „Über die Pepsinbildung in den Pylorusdrüsen." (Ebenda, Band 18, S. 169.)

4) Heidenhain: „Über die Absonderung der Fundusdrüsen des Magens." (Ebenda, Band 19, S. 148.)

5) Glaessner: „Über die örtliche Verbreitung der Profermente in der Magenschleimhaut." (Beiträge znr chem. Physiologie u. Pathologie 1901, S. 24.)

Pseudopepsin genanntes Ferment — vom Pepsin verschieden sei. Dieses Pseudopepsin sollte neben dem Pepsin übrigens auch im Fundus vorkommen. Charakterisiert sei es dadurch, dass es 1. auch in schwach alkalischer Lösung, wo alles Pepsin zerstört wird, seine Wirkung entfaltet; 2. dass es Tryptophan bildet; 3. dass es seine spaltende Wirkung nicht wie Trypsin oder gar das proteolytische Ferment der Leber durch Säuren einbüsst, sondern ebenso gut bei Anwesenheit von freier Salzsäure bis zu 0,3 % und zwar auch bei Anwesenheit von echtem Pepsin entfaltet.

Da das Vorhandensein eines solchen Fermentes, das gewisse Eigenschaften des Pepsins und Trypsins in sich vereinigt und so den Übergang zwischen Pepsin- und Trypsinverdauung vermittelt, sowohl physiologisch als klinisch von grosser Bedeutung wäre, habe auch ich mich mit dieser Frage beschäftigt. Es wird zweckmässig sein, ehe ich auf meine eigenen Arbeiten eingehe, die Anschauungen Glaessner's auf Grund seiner Versuche zu entwickeln. Glaessner kam auf die Vermutung, dass es in der Magenschleimhaut zwei verschiedene peptische Fermente gäbe, durch die Beobachtung des Auftretens oder Fehlens der Tryptophanreaktion unter sonst gleichen Verhältnissen. In alkalischen Rohauszügen der Magenschleimhaut, die durch Autolyse gewonnen waren, sah er nach Aktivieren mit Säure die Tryptophanreaktion auftreten, nicht aber bei sonst gleichen Bedingungen, in den aus diesen Extrakten durch das Uranylacetatverfahren [6] dar-

6) Anm.: Durch die Füllung mit Uranylacetat fiel das Propepsin nach Glaessner's Erfahrung frei von dem tryptophanbildenden Ferment aus.

gestellten und aktivierten reinen Profermentlösungen, weder bei kurzer noch bei lang andauernder Wirkung. Um über dies auffallende Verhalten ins Klare zu kommen, stellte Glaessner einige Versuchsreihen in folgender Weise an.

Als Material benutzte er hauptsächlich Magen vom Schwein, zu vergleichenden Versuchen auch solche von Kaninchen, Hunden und Kälbern. Nach sorgfältiger Reinigung durch Waschen in fliessendem Wasser wurde der Magen in vier Bezirke geteilt: Cardiagegend, Fundus, intermediäre Zone und Pylorusregion. Die Schleimhaut wurde in gleicher Ausdehnung abgetragen, zerhackt, gewogen und gleiche Gewichtsteile der einzelnen Bezirke mit der doppelten Gewichtsmenge von mit Soda schwach alkalisch gemachtem Wasser versetzt. Diese Extraktion mit Sodalösung wandte Glaessner an, um das Proferment getrennt von dem Pepsin zu gewinnen, das nach Langley und Edkins[7 8] in kurzer Zeit durch solche alkalischen Lösungen fast ganz zerstört wird.[9] Als Desinficiens wurde Toluol zugesetzt, dessen Vorzüge Glaessner darin erblickt, dass es sich nur in geringem Masse löst, dafür aber die Oberfläche bedeckt und gegen das Eindringen von Keimen schützt. So vorbereitet, wurden die Lösungen der Autodigestion im Thermostaten bei 38—40° C. 3 Wochen hindurch ausgesetzt. Dabei

7) J. N. Langley: „Über die Zerstörung von Fermenten im Darmkanal". (Journal of Physiology III, 246 [1881]).

8) Langley und Edkins: „Pepsinogen and pepsin". (Ebenda VII, 371 [1886]).

9) Glaessner: „Über die Vorstufen der Magenfermente." (Beiträge zur chem. Physiol. und Pathol. 1901, S. 1.)

trübte sich die vordem klare Flüssigkeit, das Gewebe zeigte zunehmenden Zerfall und die Profermente gingen reichlich in Lösung. Dass hier Autolyse vorlag, wird durch das Auftreten der Tryptophanreaktion wahrscheinlich gemacht. Um den Gehalt an Propepsin beziehungsweise an daraus erhältlichem Pepsin festzustellen, wurde nach Mett verfahren und zwar, um über die Fermentwirkung in kürzerer Zeit unterrichtet zu sein, statt des schwer angreifbaren Eiereiweisses Pferdeblutserum, das in Glasröhren von 2 bis 3 mm Durchmesser koaguliert worden war, in die Verdauungsflüssigkeit gegeben. In gleichen Volummengen der Extrakte aller vier Schleimhautbezirke — es wurden je 2 ccm Extrakt verwandt, zu denen je 2 ccm $^1/_5$ Normalsalzsäure gesetzt wurden — wurde nach zwölfstündigem Aufenthalt im Thermostaten die relative Pepsinmenge auf Grund der Schütz'schen Regel durch Quadrierung der Länge der verdauten Eiweisssäule berechnet. Es ergab sich — wenn wir Cardiagegend und intermediäre Zone als unwesentlich unberücksichtigt lassen — dass der Pepsingehalt der Fundusschleimhaut, die Identität beider peptischer Fermente zunächst vorausgesetzt, etwa zwanzigmal grösser ist, als der der Pylorusschleimhaut.

Nachdem Glaessner diese Verschiedenheit der peptischen Kraft festgestellt hatte, machte er Versuche in Bezug auf das Auftreten der Tryptophanreaktion. „Die alkalischen Rohauszüge der Magenschleimhaut, wie man sie durch Autolyse erhält, erwiesen sich nach Aktivieren mit Säure als tryptophanbildend". Da in den Schleimhautextrakten von Fundus und Pylorus die

Reaktion fast in gleichem Masse beobachtet wurde, schloss Glaessner daraus, dass das Pseudopepsin somit beiden Magenabschnitten in etwa gleich geringer Menge angehöre.

Was die Wirkung des Pseudopepsins in alkalischer Lösung betrifft, so ergab sich, dass bei langandauernder Verdauung bei schwach alkalischer Reaktion, namentlich von Pylorusauszügen des Schweins, Eiweiss verdaut wird.

Um die Frage zu entscheiden, ob neben dem Pseudopepsin auch noch Pepsin gebildet wird, wurde die Uranylfällung (s. S. 6 Note 6) versucht. Da auf diesem Wege weder Propepsin noch überhaupt ein verdauendes Ferment aufzufinden war, so folgerte Glaessner, dass die peptische Wirkung der Pylorusmucosa nur durch die Anwesenheit des Pseudopepsins zu erklären ist, und dass dies aller Wahrscheinlichkeit nach das einzige peptische Ferment des Pylorus darstellt.

Wenden wir uns nun zu einer Kritik der Glaessner'schen Versuche. Statt der Extraktion mit alkalischem Wasser, wie sie Glaessner vornahm, wäre wohl, wenn man die späteren Resultate berücksichtigt, eine andere Art der Extraktion vorteilhafter gewesen, durch die man experimentell die Wirkung des Pseudopepsins, vornehmlich bei saurer Reaktion unter sicherem Ausschluss der Mitwirkung des Pepsins nachgewiesen hätte. Denn zieht man die Schleimhaut mit 0,2% HCl aus, so muss natürlich nach Glaessners Charakteristik auch das Pseudopepsin in Lösung gehen, während alles Propepsin in Pepsin verwandelt wird. Setzt man nach 24 Stunden

soviel Natriumkarbonat zu, dass eine schwach alkalische Reaktion eintritt, und überlässt die Lösung unter Zusatz eines Desinficiens der Digestion im Thermostaten, so muss alles Pepsin zerstört sein und jede fermentative Wirkung sowohl in dieser alkalischen Lösung, als auch nach Zusatz von Saure wäre dem Pseudopepsin oder jedenfalls einem derartigen peptischen Ferment zuzuschreiben.

Als Desinficiens benutzte Glaessner Toluol, dessen von ihm gerühmte Vorzüge sich mir nicht als solche erwiesen haben. Ich sah anfangs bei Toluolbehandlung immer Fäulnis auftreten und erzielte erst bakterienfreie Extrakte, als ich so viel Toluol zusetzte, dass eine $1^1/_2$ cm hohe Schicht über der Flüssigkeit stand. Es ist also nicht ganz leicht, unter Anwendung von Toluol einwandfreie Extrakte zu gewinnen. Setzt man andererseits zu viel Toluol zu, so entgeht man schwer einer andern Gefahr, nämlich der, dass durch diesen reichlichen Toluolzusatz, besonders bei inniger Vermengung, die Wirksamkeit des Ferments bedeutend herabgedrückt wird. Diese Erfahrung war im hiesigen Laboratorium schon seit längerer Zeit gemacht worden und hat inzwischen eine quantitative Bestätigung gefunden durch Grober.[10] Dieser fand bei Verdauungsversuchen mit pepsinhaltigem Harn nach inniger Mischung mit Toluol eine erhebliche Herabsetzung, ja bei längerer Einwirkung sogar vollständige Aufhebung der Fermentwirkung; bei Zusatz von Chloroform fand er dasselbe Verhalten. Der Gebrauch von Thymol dagegen rief keine Schädigung hervor, und da hiervon

10) Grober: „Über die Wirkung gewisser Antiseptika. (Toluol etc.) auf das Pepsin." (Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 104, S. 109).

ausserdem 1—2 g pro mille genügen, um die Präparate vor Fäulnis zu schützen, ist ihm jedenfalls der Vorzug zu geben.

Auch die Bestimmung des Pepsingehalts nach Mett, welche Glaessner anwandte, ist nicht einwandsfrei. Dass die Mett'sche Methode, trotz der warmen Empfehlung Pawlow's [11] ungenau ist, haben Schütz und Huppert [12] an den eigenen Bestimmungen Samojloff's nachgewiesen, dass sie aber für kleine Fermentmengen — und um die handelt es sich im Pylorus doch gewiss — direkt unbrauchbar ist, hat Schütz [13] ebenfalls bereits gezeigt. Das nähere s. Methodik S. 26.

Einer der Hauptgründe, welche Glaessner zu der Annahme von der Existenz des Pseudopepsins bewogen, war das Auftreten der Tryptophanreaktion. Selbst zugegeben, dass die Bildung des Tryptophans wirklich die Wirkung eines Magenferments war, so legt doch das äusserst späte Auftreten dieses Körpers den Verdacht nahe, dass nicht ein von den Magendrüsen produziertes Ferment, sondern ein, in der langen Zeit von drei Wochen, in Lösung gegangenes, Histozym die tiefgehende Spaltung bewirkt hat. Wir werden hierauf noch einmal zurückzukommen haben.

11) Pawlow: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen." 1898, S. 31.

12) Schütz und Huppert: „Über einige quantitative Verhältnisse der Pepsinverdauung." (Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 80, S. 470).

13) Schütz: „Zur Kenntnis der quantitativen Pepsinwirkung." (Zeitschrift für physiol. Chemie XXX, 1).

14) Auch Adolf Korn (Über Methoden, das Pepsin quantitativ zu bestimmen, Inaugural-Dissertation, Tübingen 1902), der unter Grützner arbeitete, hat die Ungenauigkeit der Methode von Mett nachgewiesen.

Während Glaessner die Verdauungskraft von Fundus- und Pylorusmucosaextrakten genau angiebt, teilt er über die Wirkung bei schwach alkalischer Reaktion nur mit, dass bei langandauernder Verdauung namentlich von Pylorusauszügen Eiweiss verdaut wird. Man vermisst hier einen zahlenmässigen Vergleich zwischen der Wirkung von sauren und alkalischen Extrakten. Die spärlichen Angaben gestatten deshalb nicht, sich eine Vorstellung von der Wirksamkeit der Schleimhautauszüge bei alkalischer Reaktion zu machen.

Was nun die Uranylfällung anlangt, deren negativen Ausfall Glaessner als Beweis dafür nimmt, dass im Pylorus neben dem Pseudopepsin kein Pepsin gebildet wird, so erscheint es immerhin zweifelhaft, ob das Uranylacetat als quantitatives Fällungsmittel für Profermente gelten kann. Glaessner giebt zwar an, in den Filtraten von der Uranylfällung seien nur noch Spuren von Proferment enthalten gewesen; allein es bleibt auch hier zu bedauern, dass keine Mitteilungen darüber vorliegen, wie das Fehlen der Profermente im Filtrat bewiesen wurde.

Wir kommen also durch diese kritische Betrachtung zu dem Resultat,

1. dass der Nachweis des Pseudopepsins als eines, neben dem Pepsin in der Magenschleimhaut wirksamen Ferments Glaessner nur insofern gelungen ist, als er mit Extrakten bei alkalischer Reaktion nach Wochen eine Verdauung von Mett'schen Zylindern erzielte; über den Umfang dieser Verdauung fehlen jegliche Angaben,

2. dass die Tryptophanreaktion, wie sie bei Glaessner auftrat, nicht beweisend ist,

3. was die Behauptung anlangt, dass das Pseudopepsin das einzige Ferment der Pylorusschleimhaut sei, so hat sie zur alleinigen Voraussetzung, dass das Uranylacetat das Propepsin quantitativ zu fällen vermag.

Dies ist aber nach Klug[15] nicht der Fall (s. auch S. 15) Ist aber die Nichtexistenz von Propepsin im Pylorusextrakt durch das negative Resultat der Uranylfällung nicht zu beweisen, so ist wiederum die Annahme gestattet, dass die beobachtete peptische Wirkung nach Aktivierung des alkalischen Pylorusextraktes durch Säure auf eine Wirkung des darin enthaltenen Propepsins zu beziehen sei.

Während ich mich nun mit einer Nachprüfung der Versuche Glaessners beschäftigte, erschien eine Arbeit von Klug,[15] der nach Glaessners Vorgang ebenfalls das Pseudopepsin zu finden versuchte, aber zu dem Schluss kam: es giebt kein Pseudopepsin.

Die Einwände Klugs gegen Glaessners Resultate betreffen zuerst die Methodik. Toluol erscheint ihm durchaus kein besseres Desinticiens als Thymol und Chloroform wegen der Schwierigkeit, mit ihm bakterienfreie Extrakte zu erzielen. Auch die Mett'sche Methode verwirft Klug als ungenügend, weil er es nicht für zulässig hält, aus der Menge des in Lösung gegangenen Eiweisses auf das Vorhandensein von Ferment zu schliessen, da bei alkalischer und saurer Reaktion nach längerer Zeit hydrolytische Spaltung auch ohne Fermentwirkung eintritt. Deshalb sei es nötig, die Menge der gebildeten Albumosen und

15) Klug: „Über das Ferment der Phylorusschleimhaut." (Archiv f. d. ges. Physiol. Band 92, S. 281).

Peptone festzustellen. Klug bestimmte deshalb den Extinktionskoefficienten mittels der photometrischen Methode.

Die Versuche Klug's wurden angestellt mit nach Glaessner angefertigten alkalischen Auszügen der Magenschleimhaut, die er unter Zusatz von Thymol und Chloroform 4 bezüglich 6 Wochen der Digestion im Thermostaten aussetzte. Dann wurde vor dem Verdauungsversuch der Extinktionskoefficient der Lösung bestimmt. Die Verdauungsversuche wurden unternommen, indem einmal zu 50 g Extrakt 2 g getrocknetes Blutfibrin und 0,25 g Thymol gesetzt wurden, also bei alkalischer Reaktion, das andere Mal ausserdem noch 0,5 % Salzsäure, also bei saurer Reaktion; die Versuchsdauer betrug 24 Stunden bei 38° im Thermostaten. Die Extinktionskoefficienten waren vor Beginn und nach Beendigung des Versuchs folgende:

Verdauungsflüssigkeit	Extinctions-koefficient	Zu 50 ccm Extrakt je 2 gr. Fibrin und je 0,25 gr. Thymol und 0,5 % H. Cl. Extinctionskoefficient nach 24 Std.	
Alkal. Fund. Extr.	0,46576	0,62070	1,72076
Alkal. Pylor. Extr.	0,32022	0,58394	1,66132

Die Extrakte verdauten also so gut wie gar nicht bei alkalischer, aber doch ganz merklich bei saurer Reaktion. Das Pepsin war hier durch 0,5 % Na_2CO_3 vernichtet, Verdauung wurde nur bei saurer Reaktion erzielt, also kann es sich hier allein um durch Säure aktiviertes Propepsin handeln.

Die Tryptophanreaktion trat bei keiner Flüssigkeit, weder vor noch nach der Fibrinverdauung, weder bei

saurer noch bei alkalischer Reaktion von Fundus- oder Pylorusextrakten auf.

Die Profermente wurden nun nach Glaessner von den Fermenten zu trennen versucht. Es wurde zuerst das Eiweiss von den Profermenten isoliert durch Zusatz von Kochsalz bis zu 1 % und Ausfällung mit verdünnter Essigsäure. Dass die Pylorusfällung Propepsin enthält, wurde nach Zusatz von 0,5 % H Cl durch den Ausfall des Verdauungsversuchs bewiesen. Der Extinktionskoefficient, der vor dem Versuch 0,42534 betrug, war nachher 1,19116. Mit der Fundusfällung wurde ein ähnliches Resultat erzielt.

Nun wurden die Filtrate der beiden Niederschläge mit einem Überschuss von Natriumkarbonat neutralisiert, bis sie schwach alkalisch waren und dann mit Uranylacetatlösung versetzt. Es entstand bei Fundus- und Pylorusauszug eine Fällung. Verdauungsversuche mit Zusatz von 0,5 % H Cl resp. statt dessen 0,5 % Na_2CO_3 zeigten folgende Extinktionskoefficienten:

Fundus:

Vor dem Verdg.vers.:	— nachher: bei saurer:	— bei alkal. Reaktion:
0,14602	1,86608	0,14698

Pylorus:

nachher: bei saurer:	— bei alkal. Reaktion:
1,20180	0,10968

Demnach enthalten die Uranylfällungen des Fundus- wie des Pylorusextraktes Propepsin. Für das Vorhandensein von Pseudopepsin ergab sich kein Anhaltspunkt.

1 : 0,62. Verdauungsversuche bei saurer Reaktion ergaben für Fundus- resp. Pylorusextrakt 3,36227 resp. 3,02420 als Extinktionskoefficienten, bei alkalischer Reaktion 0,14698 und 0,10968.

„Entschiedener als auf diese Weise," folgert Klug, „lässt sich wohl kaum beweisen, dass die Pylorusmucosa Pepsin erzeugt, dass das Pepsin derselben nicht imbibiert ist, sowie dass aus derselben, wenigstens durch Autodigestion mit Salzsäure und Ausfällen mit Ammonsulfat kein in alkalischer Reaktion eiweisslösendes Ferment gewonnen werden kann."

Vergleiche ich die Ansichten Klug's mit meiner Kritik der Glaessner'schen Arbeit, so finde ich manches Übereinstimmende.

Toluol ist auch nach Klug's Erfahrungen durchaus nicht Thymol vorzuziehen. Bezüglich der Mett-schen Methode vertritt Klug gleichfalls die Ansicht, dass sie durchaus nicht einen richtigen Schluss auf den Pepsingehalt garantiert. Er fand denn auch, als er mit den unter Thymolzusatz gewonnenen Extrakten, bei saurer Reaktion Verdauungsversuche anstellte, dass der Pepsingehalt des Pylorus nicht wie bei Glaessner $^1/_{20}$ von dem des Fundus betrug, sondern dass der Pylorus ganz erheblich besser verdaute. Denn die Extinktionskoefficienten waren 1,72 für den Fundus-, 1,66 für den Pylorusextrakt.

Auch die Tryptophanreaktion hält Klug (s. S. 17) für die Existenz eines Pseudopepsins nach Glaessner ebenso wenig wie ich (s. S. 11), für beweisend.

Ferner erscheint nach den Untersuchungen Klug's der Zweifel, den ich in das Uranylacetat als quanti-

tatives Fermentfällungsmittel setzte, durchaus gerechtfertigt. Denn die nach der Uranylfällung zurückgebliebenen Filtrate zeigten bei Thymol und auch bei Toluolzusatz in saurer Lösung stets noch eine verdauende Wirkung, die der fermentativen Kraft der Rohauszüge in Gegenwart von H Cl durchaus nicht nachstand. Der Uranylacetat beliess also den grössten Teil des Propepsin in der Lösung und bewies sich nicht als quantitatives Fällungsmittel für Profermente.

Bezüglich des Toluols, der M e t t'schen Methode, der Tryptophanreaktion und der Uranylfällung finde ich meine Ansicht durch K l u g also vollauf bestätigt.

Was die Art der Extraktion der Schleimhaut anlangt, so habe ich auch bei K l u g, wie schon bei G l a e s s n e r auszusetzen, dass er nur alkalische Lösungen zur Darstellung seiner Auszüge verwandte. Allerdings hatte K l u g wohl ein gewisses Recht dazu, die Prüfung nicht mit den in saurer Lösung hergestellten Auszügen zu wiederholen, wie sie (S. 9) bei Besprechung der G l a e s s n e r'schen Arbeit empfohlen wurde, da bei der direkten Darstellung des Ferments der Schleimhaut sich kein anderes proteolytisches Ferment als Pepsin hatte gewinnen lassen, wie aus den angeführten Verdauungsversuchen ersichtlich ist.

Gegen die photometrische Methode, die K l u g zur Bestimmung der Verdauungskraft seiner Extrakte anwandte, ist nichts einzuwenden.

Im Gegensatz zu G l a e s s n e r finden wir bei K l u g ganz genaue Angaben über die Versuchsanordnung und die Wirkung der Extrakte bei alkalischer

Reaktion, die uns gestatten, ein genaues Bild von diesen Verhältnissen zu gewinnen, was wir bei Glaessner sehr vermissten.

Stellen wir die Ergebnisse der Klug'schen Arbeit der Schlusskritik der Glaessner'schen Versuche gegenüber, so finden wir, dass sich,

ad 1. die Wirksamkeit des Pseudopepsins bei alkalischer Reaktion betreffend, ein Widerspruch zwischen den Resultaten der beiden Autoren findet. Glaessner sah bei schwach alkalischer Reaktion beide Schleimhautextrakte nach Wochen Mett'sche Zylinder verdauen, während Klug bei Verwendung einer viel einwandsfreieren Methode keinerlei Verdauung erzielte. Die genauen Angaben Klugs sprechen hier wesentlich zu seinen Gunsten gegenüber der spärlichen Mittteilungen Glaessners; dass

ad 2. die Tryptophanreaktion, wie sie bei Glaessner auftrat, auch nach Klugs Untersuchungen für die Sekretion eines pseudopepsinartigen Ferments in den Magendrüsen nichts beweist;

ad 3. was die Wirkung des Pseudopepsins in saurer Lösung anlangt, so stellt Klug in umfassenden Versuchen die Unzuverlässigkeit des Uranylacetatverfahrens fest und führt damit die erzielte verdauende Wirkung auf aktiviertes Propepsin zurück.

Diese Widersprüche zwischen den Ergebnissen der Versuche Glaessners und Klugs veranlassten mich, statt einfach die Glaessner'schen Resultate einer Nachprüfung zu unterziehen, Versuche zur Entscheidung der Frage anzustellen: giebt es überhaupt ein Pseudopepsin?

Im Anfang wurden einige orientierende Versuche mit dem Material unternommen, das gerade im Institut zur Hand war, Hunde-, Katzen- und Kaninchenmagen; aber auch Schweinemagen wurden ab und zu, später letztere allein verwandt.

Der Magen wurde stets längs der grossen Kurvatur aufgeschnitten und dann eine Stunde in fliessendem Wasser gespült und gewaschen, so dass er von Speiseresten und anhaftendem Schleim frei war. Etwaige zähere Schleimmassen wurden noch durch kräftiges Ausstreifen mit den Fingern entfernt Dann wurde die Scheimhaut, wie bei Glaessner, in verschiedene Bezirke geteilt. Die Cardiagegend und eine 2 ccm breite, intermediäre Zone auf der Grenze zwischen Fundus und Pylorus wurden stehen gelassen, von der übrigen Scheimhaut gleiche Flächen abgetragen und durch die Fleischhackmaschine zerkleinert. Von Fundus und Pylorusmucosa wurden dann gleiche Mengen abgewogen und diese wieder jede in zwei gleiche Portionen geteilt: Diese vier Portionen wurden je mit der vierfachen Gewichtsmenge 0,2 % Salzsäure übergossen und manchmal in der Kälte, manchmal, um noch wirksamere Extrakte zu erzielen, im Thermostaten bei 40 ° C. der Digestion ausgesetzt. Als Desinficiens wurde Thymol 0,5 % zugesetzt. Nach 24 stündiger Extraktion wurde je ein Auszug der Fundus- und der Pylorusmucosa filtriert und einstweilen bei Zimmertemperatur, durch Thymolzusatz vor Fäulnis geschützt, aufbewahrt. Der andere Auszug der beiden Schleimhautabteilungen wurde jeder mit kohlensaurem Natron bis zu schwach alkalischer Reaktion über-

neutralisiert und die zugesetzte Menge Alkali bestimmt. Diese Lösungen wurden dann nach Thymolzusatz wieder in den Thermostaten gegeben und nach 48 stündiger Digestion gleichfalls filtriert.

Zu Verdauungsversuchen wurden nun je 20 ccm der Auszüge der Fundus- und Pylorusmucosa entnommen und zwar:

a) saurer Rohauszug,
b) saurer überalkalisierter Rohauszug,
c) saurer überalkalisierter Rohauszug, wieder angesäuert.

Dieser letzte Versuch (c) wurde in der Weise vorgenommen, dass tropfenweise zu 20 ccm der alkalischen Lösung starke Salzsäure gesetzt wurde, bis saure Reaktion eintrat.

Um die verdauende Wirkung zu messen, bediente ich mich einer Lösung von Hühnereiweiss, die in der Weise hergestellt wurde, dass das Eiweiss geschlagen, mit dem dreifachen Volumen destillierten Wassers versetzt und filtriert wurde. Zu je 20 ccm Extrakt wurden je 30 ccm dieser Eiweisslösung und 0,25 gr Thymol gesetzt und in den Thermostaten gegeben. Nach 48 stündiger Digestion wurden dann sämtliche 6 Lösungen im Wasserbad von 85—90 ° unter Zusatz von Essigsäure erhitzt und dann filtriert. Die Filtrate wurden nach wiederholtem Auswaschen der Filter mit destilliertem Wasser auf 200 ccm aufgefüllt und auf Eiweiss geprüft. Nur mit solchen Lösungen, die ein negatives Resultat ergaben, wurde weiter gearbeitet. Den gut geschüttelten Lösungen wurden 10 oder 20 ccm entnommen und in diesen der Stickstoff nach

Kjeldahl bestimmt. Titriert wurde mit $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge, vorgelegt $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure, als Indikator Methylorange benutzt. Bei den wichtigeren Versuchen wurde jedesmal noch eine Kontrollbestimmung gemacht.

Zur Rechtfertigung dieser Anordnung der Versuche sei folgendes mitgeteilt:

Die sorgfältige Reinigung der Schleimhaut in fliessendem Wasser und das nachträgliche Ausstreifen, das besonders bei dem vielfach mit Gallenfarbstoff beladenen Pylorus notwendig war, genügten, um störende Speisereste zu entfernen. Das Abbürsten der Schleimhaut, das auch einmal versuchsweise unternommen wurde, schädigte, wie nachher auch aus der mangelhaften Wirkung der Extrakte resultierte, die Drüsen viel zu sehr.

Bei allen Versuchen wurde peinlich sauber verfahren und durchaus reine Gefässe und Instrumente benutzt.

Was nun die Art der Extraktion betrifft, so wurde mit Salzsäure extrahiert, um von vornherein alles Propepsin in Pepsin überzuführen; durch die nachträgliche Alkalisierung musste dann alles Pepsin vernichtet werden, so dass dessen Beteiligung an eventueller peptischer Wirkung sicher ausgeschlossen war. Je zwei saure Extrakte von Fundus und Pylorusmucosa wurden deshalb angefertigt, um die Wirkung der alkalisierten Extrakte, wozu der eine verwandt wurde, vergleichen zu können mit der Verdauungskraft der sauren Rohextrakte, vor allem beim Pylorus.

Die Dauer der Extraktion, die für die später alkalischen Extrakte 24 Stunden bei saurer und 48 Stunden bei alkalischer Reaktion vorgenommen wurde, wurde

zum Unterschied von Glaessner und Klug nicht weiter ausgedehnt, weil das Pseudopepsin, wenn es überhaupt einen Wert für die Verdauung hat, doch in solchen Mengen anwesend sein muss, um in dieser Zeit einen wirksamen Extrakt zu liefern. Bei einer Digestionsdauer von drei, vier, ja sogar sechs Wochen ist das Auftreten autolytischer Fermente doch sehr wahrscheinlich; ausserdem habe ich auch mit Lösungen der nur wenige Stunden sauer digerierten Pylorusschleimhaut so kräftige peptische Wirkung gesehen, — wie weiter unten noch mitgeteilt wird — dass ich schon deshalb eine längere Digestion, die ich anfangs auch vornahm, für ungerechtfertigt halte.

Zu einigen Versuchen wurde $NaHCO_3$ statt Na_2CO_3 zur Neutralisierung benutzt.

Die Wiederansäuerung des alkalischen Auszugs wurde deshalb vorgenommen, um die Wirkung eines sicher pepsinfreien Extraktes bei saurer Reaktion prüfen zu können.

Es müssten nun, wenn Glaessners Erfahrungen sich bestätigen sollten, die Verdauungsversuche ungefähr folgendes Resultat geben:

a) Der saure Rohauszug des Fundus musste zwanzigmal besser verdauen, als der des Pylorus;

b) alkalischer Fundus- und Pylorusextrakt mussten fast gleiche Wirkung entfalten, da das Pseudopepsin in beiden ungefähr in gleichen Mengen vorkommen soll;

c) die sauren, überalkalisierten Extrakte mussten nach Wiederansäuerung ebenfalls unter sich gleiche fermentative Kraft besitzen, da in ihnen nur Pseudopepsin und zwar in saurer Lösung zur Wirkung kommen soll.

Alle eiweissverdauende Wirkung bei b) und c) wäre dem Pseudopepsin zuzusprechen.

Inwiefern sich diese, auf Grund der Glaessner'schen Erfahrungen gemachten Annahmen bestätigen, darüber wird weiter unten berichtet.

Nach Beendigung der Verdauungsversuche wurde das Aufkochen der Lösungen unter Zusatz von Essigsäure vorgenommen, um einerseits das Ferment zu zerstören, andererseits das Eiweiss auszufällen.

Als Desinficiens bediente ich mich des Thymols, dessen Vorzüge gegenüber dem Toluol bereits früher (S. 10) auseinandergesetzt sind. Hinzugefügt sei hier noch, dass bei Verwendung der Extrakte die Entnahme mit der Pipette jedenfalls immer kleine Ungenauigkeiten verursachte, da sich das Toluol teilweise, und zwar sehr ungleichmässig mischte, teilweise eine Schicht über dem Extrakt bildete. Bei Thymolverwendung fielen diese Fehler vollkommen weg, da sich dies prozentualiter gleich löst (1 : 1000) und das ungelöste krystallisiert am Boden liegen bleibt.

Abweichend von Glaessner und Klug ist auch die Art der Bestimmung der Verdauungskraft der Extrakte, die — wie S. 23 beschrieben ist — vorgenommen wurde. Glaessner wandte das Mett'sche, Klug das photometrische Verfahren an.

Das Verfahren nach Mett wurde von Glaessner mit einigen Modifikationen folgendermassen angewendet:

Es wird Pferdeblut zentrifugiert und das Serum in 1—2 mm weiten Glasröhren bei 85° koapuliert Die Röhren werden dann in 1—2 cm lange Stücke zerschnitten und in die Verdauungsflüssigkeit gegeben, deren Pepsingehalt bestimmt werden soll. Das Serumglobulin wird an beiden Seiten gelöst. Nach 12 Stunden

wird aus der Differenz zwischen der Länge der Röhren und der des noch vorhandenen Eiweisszylinders festgestellt, wie viel mm abgebaut wurden. Nach den Berechnungen von Borissow verhalten sich nun die Pepsinmengen, wie die Quadrate der Millimeter Eiweisssäule, welche in gleicher Zeit von den Verdauungsflüssigkeiten gelöst werden.

Glaessner erzielte nun bei seinen Versuchen mit alkalischen Rohauszügen bei saurer Reaktion, beim Schwein, Kaninchen, Hund und Kalb überall ziemlich gut übereinstimmende Resultate; wie sich die Zahlen bei alkalischer Reaktion verhielten, darüber erfahren wir leider nichts.

Schütz und Huppert[11] halten die Mett'sche Methode, ebenso wie Klug, wie schon erwähnt wurde, für ungeeignet zur genauen Bestimmung der Pepsinmengen. Huppert führt Bestimmungen von Samojloff, die dieser nach Mett ausführte, an und zeigt, dass die Abweichungen derartig sind, dass man aus den Beobachtungen ebenso gut ein anderes Verhältnis ableiten kann, nämlich, dass sich die Pepsinmengen verhalten ebenso wie die Kuben der Verdauungsgeschwindigkeiten d. h. der Millimeter verdauter Eiweisssäule. Dass bei kleinen Fermentmengen, wie sie bei alkalischer Reaktion vorhanden sind, das Mett'sche Verfahren noch ungenauere Resultate giebt, ist doch sehr wahrscheinlich und wird auch von Schütz[12] behauptet. Wenn man die Einwände berücksichtigt, kann man sich auch die kolossale Verschiedenheit in der verdauenden Wirkung des Fundus- und Pylorusschleimhautextraktes bei Glaessner

erklären, die bei Anwendung anderer Methoden nicht gefunden wurde, wie unten gezeigt werden wird.

Ich stellte, um mich selbst von dem Wert oder Unwert des Mett'schen Verfahrens zu überzeugen, mehrere Versuche damit an:

40 gr Pylorusmucosa vom Schwein werden in zwei Portionen zu je 20 gr geteilt. Zu jeder werden je 40 gr 0,2 % H Cl gesetzt. Die eine Portion (I) wird 24 Stunden damit digeriert und dann filtriert. Die andere Portion (II) wird nach ¼ Stunde saurer Extraktion mit 67 ccm 1 % $Na_2 CO_3$ überneutralisiert bis zu alkalischer Reaktion, 10 Tage in Thermostaten der Autodigestion unter Toluolzusatz überlassen und filtriert.

Nun wurden wie bei Glaessner die Verdauungsfähigkeiten der Extrakte mit Pferdeserumglobulin nach Mett in zwei Parallelversuchen — darauf beziehen sich die eingeklammerten Zahlen — bestimmt.

Es wurde je ein Versuch mit saurem (I) und mit alkalischem Extrakt (II) gemacht; ausserdem noch 2 Versuche, bei denen zu den alkalischen Extrakten noch je 1 bez. 2 ccm 0,2 % H Cl zugesetzt worden waren.

Art des Extraktes	Menge des Extraktes	Wieviel ccm 0,2 % H. Cl Zusatz?	Zeit der Verdauung	Länge des verdauten Eiweiss-zylind.	Relative Pepsin-Menge
I Saurer Rohausz.	2 ccm	0	24 Std.	5,0 (5,6)	25 (31,36)
II Über alkalis. Rohausz.	„	0	„	0	0
dgl.	„	1 ccm	„	2,0 (1,5)	4,0 (2,25)
dgl.	„	2 ccm	„	3,5 (4,0)	12,25 (16)

Ähnliche Ungenauigkeiten ergaben zwei weitere Versuche mit Pylorusextrakten.

Dass die Abweichungen grösser sind, als bei Glaessner, kommt vielleicht daher, dass nach Angabe Samojloffs, die Verdauung nur in den ersten 10 Stunden ziemlich proportional der Versuchsdauer verläuft; ich wählte aber 24 Stunden, um auch den nach Glaessner doch geringen Mengen Pseudopepsin, die bei der alkalischen Reaktion zur Wirkung kommen mussten, genügend Zeit zur Entfaltung ihrer Wirkung zu geben.

Wenn sich die Methode aber auch zu genauen Bestimmungen zu unsicher erwies, so kann man doch aus den Resultaten — diese Abschweifung sei hier erlaubt — den Schluss ziehen, dass, da der überalkalisierte Extrakt nur bei saurer Reaktion eiweissverdauend wirkte, hier das in Pepsin übergeführte Propepsin seine Wirksamkeit entfaltete, welches bei dem $^1/_4$stündigen Digerieren mit Salzsäure noch nicht aktiviert worden war.

Auch das sogenannte Brücke'sche Verfahren wurde in den ersten orientierenden Versuchen angewandt. Es bestand darin, dass gleiche Fibrinflocken in gleiche Gewichtsteile Verdauungsflüssigkeiten gegeben und deren vollständige Lösung beobachtet wurde. Nach Brückes Erfahrungen ist die Geschwindigkeit, mit der die Fibrinflocke gelöst wird, direkt proportional der relativen Pepsinmenge.

Dies Verfahren ist zu genauen Bestimmungen noch viel unbrauchbarer, als das von Mett, Schütz und Huppert[12] führen Brücke'sche Beobachtungsreihen

an, die die Leistungsunfähigkeit der Methode trefflich illustrieren. Dazu kommt noch die Schwierigkeit der Beobachtung. In kurzen Zeiträumen, bis zu einer Stunde, werden nach Brücke selbst ganz unbrauchbare Resultate erzielt; also ist eine mehrere Stunden hindurch fortgesetzte Beobachtung erforderlich.

Diese Erfahrungen haben sich mir durchaus bestätigt. Bei Versuchen mit alkalischen Extrakten zerfiel die Fibrinflocke, statt sich aufzulösen, in einzelne Fäden, die sich am Boden ansammelten. Wieviel nach 24 oder 48 Stunden wirklich abgebaut war, war demnach nicht zu entscheiden.

Über einen Versuch mit dem Brücke'schen Verfahren möchte ich im Anschluss hieran noch kurz berichten.

Gleiche Mengen Fundus- und Pylorusschleimhaut einer Katze werden mit dem 4fachen Volumen 0,2 % H Cl im Thermostaten 5 Stunden digeriert, filtriert und zu je 10 ccm eine gleiche Gewichtsmenge, in Salzsäurelösung 15 Minuten vorher zum Quellen gebrachtes Fibrin gesetzt. Im Thermostaten trat Lösung der Fibrinflocke ein, im Fundusextrakt in 15′, im Pylorusextrakt in 24′.

Auf diese relativ gute Fermentwirkung des Pylorus bei saurer Extraktion, die auch in den Versuchen mit der Stickstoffbestimmungsmethode bestätigt wird, sollte hier nur gewiesen werden.

Gegen das spektophotometrische Verfahren, das Klug anwandte, ist gewiss bezüglich seiner Genauigkeit nichts einzuwenden. Ich gebrauchte es nicht, weil im hiesigen Institut die nötigen Apparate nicht zur

Verfügung standen; davon absehen durfte ich um so eher, weil das von mir angewandte Verfahren der vergleichenden Stickstoffbestimmungen an Genauigkeit mindestens dasselbe leistet.

Die Anwendung fester Eisweisskörper, wie sie Klug und Glaessner beliebten, könnte die Exaktheit der Resultate immerhin etwas trüben. Denn ein in Lösung befindlicher Eiweisskörper lässt sich viel genauer dosieren, als festes Eiweiss, kann von der Verdauungsflüssigkeit in seiner ganzen Masse gleichmässig angegriffen werden und bietet nicht die von der Form des festen Körpers abhängigen, unberechenbaren, ungleichartigen Widerstände.

Natürlich hätte auch die von mir angewandte Untersuchungsmethode noch wesentlich verfeinert werden können. Da sich das Hühnereiweiss aus verschiedenen Eiweisssubstanzen zusammensetzt, so hätte man das Albumin von dem Globulin durch Aussalzen befreien können, um eine einheitliche Substanz zu erhalten. Erstens werden ja verschiedene Eiweisskörper nicht in gleichmässiger Weise verdaut, und zweitens ist das Verhältnis der Mengen der einzelnen Eiweissarten wahrscheinlich nicht überall konstant. Noch mehr hätte die Verwendung kristallisierten Ovalbumins die Methode verfeinert; ebenso auch bei der Analyse die Trennung der einzelnen Verdauungsprodukte.

Aber das alles hätte das Verfahren ganz ausserordentlich und auch unnötig kompliziert. Die entstandenen Fehler sind jedenfalls sehr gering und, da sie in jeder Versuchsreihe die gleichen sind, auch nicht

imstande, bei Vergleichen unter einander das Ergebnis irgend wie wesentlich zu beeinträchtigen.

Meine eigenen Versuche lieferten nun folgende Resultate: In den Filtraten der, auf die oben geschilderte Weise angestellten „Verdauungsversuche" ergab die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl diese Zahlen.

I. Pylorus:

a) Verdauungsversuche mit saurem Rohextrakt: 0,078% Filtrat-Stickstoff
b) mit saurem überalkalis. Rohextrakt: 0,043% „
c) mit saurem überalkalis. Rohextrakt, der wieder angesäuert worden war: 0,042% „

II. Fundus:

a) Verdauungsversuch mit saurem Rohextrakt: 0,084% Filtrat-Stickstoff
b) mit saurem überalkalis. Rohextrakt: 0,042% „
c) mit saurem überalkalis. Rohextrakt, der wieder angesäuert worden war: 0,051% „

Wie schon oben gesagt, musste durch die saure Reaktion das vorhandene Propepsin als Pepsin extrahiert worden sein. Es durfte demnach, wenn kein Pseudopepsin vorhanden ist, keine Verdauung mit überalkalisiertem und überalkalisiertem wieder angesäuertem

Extrakt mehr auftreten, da ja durch diese Manipulation das gesamte Pepsin zerstört war. War umgekehrt die Behauptung Glaessner's richtig, dass der Pylorus nur Pseudopepsin liefere, war also an dem Verdauungsresultat des sauren Rohextraktes nur das Pseudopepsin beteiligt, so musste sowohl der saure Rohextrakt, wie der saure überalkalisierte, und letzterer nach Wiederansäuerung, annähernd dasselbe Resultat geben. Dass das nicht der Fall ist, lehrt ein Blick auf die angeführten Zahlen. Befremdend und scheinbar für die Existenz eines Pseudopepsins, vielleicht neben Pepsin sprechend, könnte die nicht unbeträchtliche Menge von Filtrat-Stickstoff im Versuch mit überalkalisiertem und überalkalisiertem angesäuerten Extrakt erscheinen. Allein dieser scheinbare Widerspruch lässt sich ausserordentlich leicht erklären.

Einmal enthält der saure Rohauszug eine gewisse Menge Pepton-Stickstoff, den wir für die Folge als „Selbstverdauungsstickstoff" bezeichnen werden, da er eben von der Selbstverdauung der Magenschleimhaut herrührt. Wenn diese Menge auch für den vorliegenden Versuch nicht besonders bestimmt wurde, so werden wir doch weiter unten aus einem andern Versuch den Beweis herleiten können, dass die Menge dieses „Selbst-Verdauungs-Stickstoffs" etwa zu 0,26 % beim Pylorusextrakt angenommen werden muss. Dazu addiert sich noch der „inkoagulable Stickstoff",[16] welcher in 30 ccm Eiweisslösung an und für sich enthalten war, und welcher stammt aus dem Ovomucoid Mörner's und dem Lecithin. Nun hat Schütz[17] gezeigt, dass diese

17) Der Ausdruck rührt von J. Schütz her.

Menge „inkoagulablen Stickstoffs“ erstaunlich konstant 0,43 bis 0,5 g bei Anwendung von 12 Eiern ergiebt. Zur Bereitung der Eiweisslösung in dem in Rede stehenden Versuch waren 4 Eier verwandt worden, in denen etwa 0,17 g „inkoagulabler Stickstoff“ enthalten waren; von der 240 ccm betragenden Eiweisslösung waren je 30 ccm = 0,021 g „inkoagulabler Stickstoff“ zur Verwendung gelangt. Die Zahl von 0,011% addiert sich also, wie schon gesagt, zu dem 0,026 g „Selbstverdauungsstickstoff“ des Pylorusextrakts hinzu, woraus sich berechnet 0,037 % Stickstoff, eine Zahl, die, wie man sieht, beim Versuch mit dem sauren, überalkalisierten Rohextrakt gefundenen, annähernd übereinstimmt.

Das gleiche Resultat, das eben für den Pylorus nachgewiesen wurde, ergiebt sich auch für den Fundus. Wenn man, wie ebenfalls später als zuverlässig bewiesen werden soll, für den sauren Rohextrakt 0,32 % „Selbstverdauungsstickstoff“ einsetzt. Auch hier weichen die Zahlen für den Versuch mit saurem, überalkalisierten und saurem, überalkalisierten, wieder angesäuertem Extrakt etwas nach oben und unten von dem berechneten Wert von 0,043% ab.

Allein schon der Vergleich zwischen den Resultaten, die mit saurem Rohextrakt gewonnen wurden (0,078 resp. 0,084 %) mit den bei alkalischen Extrakten erzielten (0,043 resp. 0,042 % Filtratstickstoff) zeigt eine derartige Überlegenheit des ersteren, dass dadurch die Existenz eines Pseudopepsins höchst unwahrscheinlich wird. Es wird also aus dem angeführten Versuch mit einer an Gewissheit grenzenden Wahrscheinlichkeit ge-

folgert werden können: es gibt kein Pseudopepsin.

Bis zur Evidenz bewiesen aber wird die Nichtexistenz des Pseudopepsins durch folgenden Versuch, der unter Modifikation des bisherigen Verfahrens nach den Vorschriften Glaessners angestellt wurde.

Schweinemagen behandelt wie oben beschrieben. In zwei Portionen Fundus und Pylorusschleimhaut von 22 gr mit je 44 gr 0,5 % $Na_2 CO_3$ haltigem, destillierten Wassers versetzt und unter ausgiebigem Toluolzusatz dem Thermostaten auf 2 resp. 3 Wochen übergeben. Nach Filtration werden je 10 ccm Extrakt bei alkalischer, 10 ccm bei saurer Reaktion, zu Verdauungsersuchen verwandt. Diese wurden in der Art angestellt, dass zu den Extrakten je 30 ccm einer Eiweisslösung gesetz wurde, die aus 5 Weissen von Hühnereiern unter Zusatz von dem dreifachen Volumen destillierten Wassers, wie schon früher beschrieben, hergestellt wurde. Die Lösungen wurden auf 48 Stunden unter Toluolzusatz dem Thermostaten übergeben, nachher unter Essigsäurezusatz aufgekocht und filtriert. Die Prüfung auf Eiweiss ergab ein negatives Resultat.

Die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl zeitigte folgende Ergebnisse:

I. Pylorus.

a) Verdauungsversuche mit alkal. Auszügen:

1. aus 2 Wochen lang digerierter Schleimhaut: 0,011 % Filtrat-Stickstoff;
2. aus 3 Wochen lang digerierter Schleimht.: 0,0098 % „

b) Verdauungsversuche mit alkal. Rohauszug, der wieder angesäuert worden war (also bei saurer Reaktion):
   1. aus 2 Wochen lang digerierter Schleimht.: 0,066 % Filtrat-Stickstoff
   2. aus 3 Wochen lang digerierter Schleimht.: 0,067 % „

II. Fundus.

a) Verdauungsversuche mit alkalischen Auszügen:
   1. aus 2 Wochen lang digerierter Schleimht.: 0,0132% Filtrat-Stickstoff;
   2. aus 3 Wochen lang digerierter Schleimht.: 0,0098% „

b) Verdauungsversuche mit alkal. Rohauszug, der wieder angesäuert worden war (also bei saurer Reaktion):
   aus 3 Wochen lang digerierter Schleimht.: 0,063 % „

Der Filtratstickstoff, der bei alkalischer Reaktion vorgenommenen Versuche findet reichlich seine Erklärung aus dem „Selbstverdauungsstickstoff“ der Magenschleimhaut und dem „inkoagulablen Stickstoff“ des benutzten Eiweisses. Nach dem später anzuführenden, ad hoc angestellten Versuch ist nämlich der „Selbstverdauungsstickstoff“ 0,008% für den Pylorus

und 0,012 % für den Fundus zu schätzen. Es hat also in diesem, nach Glaessners eigenen Angaben angestellten Versuch bei alkalischer Reaktion ganz sicher keine Verdauung stattgefunden, während eine sehr erhebliche stattgefunden hat bei saurer Reaktion. Letzteres erklärt sich sehr einfach dadurch, dass das in der Magenschleimhaut vorhandene Propepsin mit dem alkalischen Auszuge extrahiert und dann durch die nachfolgende Ansäuerung aktiviert worden war.

In einem weiteren Versuch wurde aus demselben Magen alkalischer und saurer Rohauszug hergestellt und vor dem Verdauungsversuch der „Selbstverdauungsstickstoff", nach beendigter Verdauung der „Filtratstickstoff" bestimmt.

Die Anordnung des Versuchs war folgende:

Schweinemagen behandelt wie sonst. 10 gr Fundusmucosa mit 40 gr 0,15 % Na_2CO_3 und 10 gr mit 40 gr 0,2 % H Cl versetzt und unter Thymolzusatz auf 20 Stunden in den Thermostaten gegeben und filtriert. Je 5 ccm des Filtrats vom sauren und alkalischen Rohextrakt wurden dann unter Essigsäurezusatz aufgekocht und filtriert. Genau so wurde mit der Pylorusmucosa verfahren. Die Bestimmung des „Selbstverdauungsstickstoffes" ergab:

I. Pylorus.

a) im alkal. Auszug: 0,16 % „Selbstverdauungsstickstoff„
b) im saurem: 0,26 % „

II. Fundus.

a) im alkal. Auszug: 0,128 % „
b) im sauren: 0,32 % „

Die im Filtrate der alkalischen Auszüge gefundenen N-mengen rührten natürlich im wesentlichen her von der Selbstverdauung des Magens bei saurer Reaktion, die nach dem Töten des Tieres begonnen hatte.

Zu Verdauungsversuchen wurden je 10 ccm der sauren, filtrierten Rohextrakte mit 0,1 gr Na_2CO_3 überneutralisiert bis zu deutlich alkalischer Reaktion und nach $^1/_2$ stündiger Einwirkung des Alkalis ebenso wie je 10 ccm der alkalischen Rohextrakte mit je 30 ccm Eiweisslösung (3 Weisse vom Ei) und Thymol versetzt auf 48 Stunden dem Thermostaten übergeben. Nach Aufkochen unter Essigsäurezusatz und Filtration fanden sich folgende Mengen Filtratstickstoff:

I. Pylorus.

a) Verdauungsversuch
mit alkal. Rohauszug: 0,0267 % Filtratstickstoff
b) mit saurem Rohauszug
der überalkalis. war: 0,038 % „

II. Fundus.

a) Verdauungsversuch
mit alkal. Rohauszug: 0,0287 % „
b) mit saurem Rohauszug
der überalkalis. war: 0,0406 % „

Erwägt man, dass in dem Verdauungsversuch mit alkalischem Rohextraktdes Fundus (II a) schon 0,0128 % „Selbstverdauungsstickstoff“ war, so ergiebt sich, dass keine Verdauung mehr stattgefunden hat; dasselbe ist beim Pylorus (I a) der Fall, da die Differenz von 0,01 sich wieder durch „inkoagulablen Stickstoff“ erklärt, der nach Analogie obiger Berechnung für diese Versuche 0,012 % gr beträgt.

Bei den Verdauungsversuchen mit den sauren Rohextrakten, die nachher überalkalisiert waren, ergibt sich von den beiden Faktoren („Selbstverdauungs- und inkoagulabler Stickstoff)“ für den Fundus 0,032 und 0,012 % = 0,044 %, für den Pylorus 0,026 und 0,012 = 0,038 % Stickstoff, während aus dem tatsächlichen Versuch 0,0406 resp. 0,038 % Stickstoff berechnet wurden. Also kommen wir auch hier mit aller nur wünschenswerten Gewissheit zu dem Resultat: es giebt kein Pseudopepsin.

Die Prüfung auf Tryptophan die, wie hier noch erwähnt werden mag, 8 Tage hindurch mit alkalischen Rohextrakten vom Fundus- und Pylorusmucosa, auch bei saurer Reaktion vorgenommen wurde, ergab niemals eine Spur der Reaktion.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, wie nach den Resultaten Klugs, muss man annehmen, dass Glaessner durch ein autolytisches Ferment getäuscht worden ist. Ein solches dürfte aber nicht Pseudopepsin heissen. Denn es fehlt ihm gerade das, was dem Pepsin seine physiologische Rolle verleiht: Die Bedeutung für die Magenverdauung.

Zum Schlusse erlaube ich mir Herrn Professor Dr. Langendorff, dem ich die Anregung zu dieser Arbeit verdanke, und der mir bereitwilligst die Hilfsmittel des physiologischen Instituts zur Verfügung stellte, und Herrn Privatdozent Dr. Johannes Müller für seine überaus freundlichen Bemühungen und Ratschläge bei der Fertigstellung der Arbeit, verbindlichst zu danken.

Litteratur-Verzeichnis.

1. Ebstein und Grützner, Über den Ort der Pepsinbildung im Magen. (Archiv f. d. ges. Physiologie, Band 6, S. 1.)
2. Ebstein und Grützner, Über Pepsinbildung im Magen und Kritisches und Experimentelles über die Pylorusdrüsen. (Archiv f. d. ges. Physiologie, Band 8, S. 122 und S. 617.)
3. Heidenhain, Über die Pepsinbildung in den Pylorusdrüsen. (Archiv f. d. ges. Physiologie, Band 18, S. 169.)
4. Heidenhain, Über die Absonderung der Fundusdrüsen des Magens. (Archiv f. d. ges. Physiologie, Band 19, S. 148.)
5. Glaessner, Über die örtliche Verbreitung der Profermente in der Magenschleimhaut. (Beiträge z. chemischen Physiol. u. Pathol., 1901, S. 24.)
6. J. N. Langley, Über die Zerstörung von Fermenten im Darmkanal. (Journal of Physiol., 3, S. 246 [1881]).
7. Langley und Edkins, Pepsinogen and Pepsin, (Journal of Physiol., 7, S. 371 [1886]).
8. Glaessner, Über die Vorstufen der Magenfermente. (Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol., 1901, S. 1.)

9. Grober, Über die Wirkung gewisser Antiseptika, Toluol etc. auf das Pepsin. (Archiv f. d. ges. Physiol., Band 104, S. 109.)
10. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, 1898, S. 31.
11. Schütz und Huppert: Über einige quantitative Verhältnisse der Pepsinverdauung. (Archiv f. d. ges. Physiol., Band 80, S. 470.)
12. Schütz, Zur Kenntnis der quantitativen Pepsinwirkung. (Zeitschrift f. physiol. Chemie XXX, 1.)
13. Klug, Über das Ferment der Pylorusschleimhaut. (Archiv f. d. ges. Physiol., Band 92.)
14. Klug, (Ungar. Archiv f. Medizin 3, S. 87.)
15. Podwyssozki, Zur Methodik der Darstellung von Pepsinextrakten. (Archiv f. d. ges. Physiol. Band 39, S. 62.)
16. Ackermann, Beiträge zur Kenntnis des Pylorussekrets beim Hunde. (Skandinav. Archiv f. Physiol. Band 5, 1895).
17. Contejeau, Das Pylorussekret beim Hunde. (Skandinav. Archiv f. Physiol., Band 6, 1895.)
18. Pfaundler, Zur Kenntnis der Endprodukte der Pepsinverdauung. (Zeitschrift f. physiol. Chemie, XXX, 90.)
19. Lawrow, Zur Kenntnis des Chemismus der peptischen und tryptischen Verdauung. (Zeitschrift f. physiol. Chemie, XXVI, 513.)
20. Friedenthal, Beiträge zur Kenntnis der Fermente. (Archiv f. Physiol., 1900, S. 181.)

Lebenslauf.

Am 11. März 1880 wurde ich, Karl, Heinrich Ludwig Blümel, zu Neubuckow i. M. geboren, besuchte von Ostern 1889 an das Gymnasium zu Rostock, das ich Michaelis 1899 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um Medizin zu studieren. Ich besuchte die Universitäten Rostock und Jena. In Rostock bestand ich im Sommersemester 1901 die ärztliche Vorprüfung, am 14. Juli 1904 die ärztliche Prüfung und am 18. Juli das Examen rigorosum.

Ich habe die Absicht, mich speziell der Behandlung der Lungenkranken zu widmen.